

## Akut derin ven trombozunun uzun süreli tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin ile oral antikoagülanların karşılaştırılması

*A comparison of low-molecular-weight heparin and oral anticoagulants in the long-term treatment of acute deep venous thrombosis*

Ergün Haliloğlu,<sup>1</sup> Sefer Usta,<sup>1</sup> Mehmet Özkan,<sup>2</sup> Özgür Sayıl<sup>3</sup>

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, Trabzon;  
<sup>2</sup>Medikal Park Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, Samsun

**Amaç:** Bu çalışmada kiloya göre ayarlanmış dozlarda subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) uygulanmasının, sekonder derin ven trombozu (DVT) profilaksisinde oral antikoagülan (OA) ile karşılaştırarak etkinlik ve güvenilirliği belirlendi.

**Çalışma planı:** Alt ekstremitte akut DVT'si objektif olarak belirlenen ardışık semptomatik 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar DMAH ve OA grubu olarak ayrıldı. Her iki grupta da ilk yedi gün DMAH tedavisi kullanıldı. Bundan sonra, bir grup, sadece DMAH almaya devam ederken, diğer grup OA eklenmesi ile tedaviye devam etti.

**Bulgular:** Her iki grupta da ölümcül kanama komplikasyonu yoktu. Kırk hastanın hiçbirinde mortalite görülmedi. DMAH grubunda dört hastada (%20), OA grubunda altı hastada (%30) venöz yetmezlik gelişti. Altı aylık izlem sürecinde DMAH grubunda 20 hastadan ikisinde, OA grubunda 20 hastadan dördünde tekrarlayan tromboz gelişti. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda akut DVT'nin sekonder profilaksisinde, laboratuvar takibi yapmadan subkütan DMAH kullanımının etkili ve güvenli olduğu gösterildi.

**Ahatar sözcükler:** Derin ven trombozu; düşük moleküler ağırlıklı heparin; oral antikoagülan; profilaksi.

**Background:** In this study, the efficacy and safety of weight-adjusted doses of subcutaneous low-molecular-weight heparin (LMWH) in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) were determined in comparison with oral anticoagulants (OA).

**Methods:** Forty consecutive symptomatic patients with objectively documented acute DVT of the lower extremities were included in the study. The patients were divided into LMWH and OA groups. Both groups used LMWH during the first seven days of treatment. Thereafter, one group continued to receive only LMWH while the other group continued that treatment with the addition of OA.

**Results:** There were no fatal bleeding complications in either group. Mortality was not observed in any of the 40 patients. Venous insufficiency developed in four (20%) patients in the LMWH group and in six (30%) patients in the OA group. During the six-month follow-up, recurrent thrombosis developed in two patients in the LMWH group and in four patients in the OA group. This was not found to be statistically significant.

**Conclusion:** In our study, the use of subcutaneous LMWH without laboratory monitoring has been shown to be effective and safe for the secondary prophylaxis of acute DVT.

**Key words:** Deep vein thrombosis; low-molecular-weight heparin; oral anticoagulant; prophylaxis.

Akut derin ven trombozu (DVT) tanısı konulan bir hastanın standart tedavisi 7-10 gün boyunca (primer tedavi) intravenöz infüzyonla uygulanan standart heparin ve ardından en az üç ay süreyle oral antikoagülan (OA) uygulanmasıdır (sekonder profilaksi).<sup>1-3</sup> Yaygın olarak warfarin ile yapılan uzun süreli antikoagülasyo-

nun tekrarlayan venöz tromboembolinin önlenmesinde etkin olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, uygulamada bazı sorunlarla karşılaşmaktayız. Oral antikoagülan tedavi, sıkı laboratuvar kontrolü ve ardından ilaç doz ayarlaması gerektirmektedir. Kanama komplikasyonu riski vardır.<sup>1,3,4</sup> Plasentayı geçtiği için, ilk üç aylık

Geliş tarihi: 9 Mayıs 2010 Kabul tarihi: 20 Şubat 2011

Yazışma adresi: Dr. Ergün Haliloğlu, Ahi Evren Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 61040 Trabzon. Tel: 0462 - 231 19 07 e-posta: ergunhaliloglu@yahoo.com

dönemde kullanıldığında karakteristik bir embriyopati oluşturması ve gebeliğin tüm dönemlerinde merkezi sinir sistemi anomalilerine neden olmasından dolayı gebelerde kullanılmamaktadır.<sup>[2]</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) venöz tromboemboliden korunmada güvenilir ve etkin olduğu hatta akut DVT başlangıç tedavisinde standart heparine alternatif olabileceği gösterilmiştir.<sup>[5,6]</sup> Kliniğimizde ağırlığa göre ayarlanmış dozda subkutan DMAH uygulanmasının sekonder DVT profilaksisinde OA'lar ile karşılaştırılarak etkinlik ve güvenilirliğin belirlenmesini amaçladık.

Hastalar, semptomatik tekrarlayan DVT sıklığı, kanama epizodu, trombüs rekanalizasyon hızı, venöz yetmezlik gelişimi, ölüm sayısı, pulmoner emboli komplikasyonu gibi parametreler göz önünde bulundurularak değerlendirildi.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Kliniğimize başvuran ve Doppler ultrasonografi (USG) ile alt ekstremitte DVT'si objektif olarak belirlenen ve akut DVT tanısı konulan ardışık semptomatik 40 hastanın çalışmaya uygun oldukları düşünüldü ve prospektif olarak değerlendirilmesi planlandı. On sekiz yaşından küçük olanlar, aynı bacakta daha önceden DVT epizodu geçirenler, heparin veya warfarine bağlı geçirilmiş komplikasyonu olanlar, sevk edildikleri merkezde tam doz antikoagülan almış olanlar veya tedaviye onay vermeyi reddedenler çalışma dışında tutuldu.

Hastalar, hastaneye yatırıldı ve hemen DMAH (n=20) ve OA kullanılacak olanlar (n=20) diye iki gruba ayrıldı. Primer tedaviye iki gruba da DMAH verilerek başlandı ve toplam yedi gün süresince DMAH'ye devam edildi. Yedinci gün DMAH grubundaki hastalara, sadece DMAH verilerek tedaviye devam edildi. Oral antikoagülan grubundaki hastalara, 7. gün OA eklendi ve üç gün DMAH ve OA örtüşerek verildi. Daha sonra DMAH tedaviden çıkarıldı ve yalnız OA verilerek tedaviye devam edildi. Tedavide, DMAH olarak sabit dozda nadroparin kalsiyum içeren enjektörler kullanıldı. Nadroparinin kiloya göre optimal dozu (85 anti-Xa IU/kg) uygulandı. Klinik olarak hastaların üçüncü gün yürümelerine, basınçlı kompresyon çorapları veya elastik bandaj kullanmalarına izin verildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin grubuna ayrılan hastalara, günde bir kez uygulanacak olan sabit subkutan nadroparin dozu evde kendileri veya yakınları ya da bir sağlık merkezinde hemşireler tarafından uygulandı. Oral antikoagülana randomize edilen hastalarda, warfarin 7. günden itibaren günde bir kez 5 mg başlangıç dozuyla başlandı. Daha sonraki dozlar, 2 ve 3 arasında normalize edilen uluslararası oran (INR) elde edecek

şekilde ayarlandı. Bu grupta 7.-10. günler arası DMAH, OA ile örtüşecek şekilde birlikte verildi, 10. günde DMAH tedaviden kesildi ve tedaviye OA olarak devam edildi. Taburcu olduktan sonra bu hastalar INR'nin 2-3 arasında tutulması için rutin OA tedavisi takibi amacıyla kliniğimize başvurdu.

İki tedavi de üç ay sürdü ve DVT, iliyak ve femoral venleri etkilediyse veya hastada tromboz ya da idiyo-patik DVT yönünden inatçı risk faktörleri varsa altı aya uzatıldı. Üçüncü aydan sonra aynı şekilde nadroparin kiloya göre ayarlanmış sabit dozda günde bir kez uygulanırken, warfarin dozajı 2-3 arası INR korunacak şekilde ayarlandı.

Tüm DVT'ler Doppler USG ölçümlerinin kombinasyonu ile doğrulandı. İncelenen venler sırasıyla ana ve eksternal iliyak venler, ana femoral ven (CFV), yüzeysel femoral ven (SFV), popliteal ven (PV) ve infrapopliteal venler şeklindeydi. Kısmi veya tam venöz basınç eksikliğine ait standart bulgular ve Doppler akış sinyallerinin eksikliği veya azalması incelendi. Tam tıkanma (%100); ağır tıkanıklık için (%61-99), orta derecede tıkanıklık için (%31-60), hafif tromboz için (%1-30) ve açık olma durumu için 0 (%0) olarak sınıflandırıldı. Tromboz; ana femoral ven (AFV), süperfisial femoral ven (SFV) ve popliteal ven (PV)'de Doppler USG incelemeleriyle kalitatif olarak skorlandı. İki gruba ait 1, 3, 6. ve 12. aydaki trombüs skorları başlangıçtaki skorlarla karşılaştırıldı ve rekanalizasyon (tam lizis veya >%90 düzelleme), önemli gerileme (%30-90 düzelleme), orta derecede gerileme (%30-60), hafif gerileme (<%30), değişmemiş şekilde yansıtıldı. Proksimale veya distale doğru trombüs uzaması (önceden etkilenmemiş venöz segmentte tromboz) veya kötüleşme (önceden etkilenen venöz segmentte tromboz derecesinde artış) bulunduğu, standart incelemeden 24-48 saat sonra Doppler USG tekrarlandı. Ek olarak, 6. ve 12. aylarda Doppler USG incelemesine, derin venlerde, yüzeysel venlerde ve komünikan venlerdeki venöz akım ve reflünün varlığının kontrolü de dahil edildi.

## BULGULAR

Tedavi grupları arasında cinsiyet, yaş, ağırlık, tutulan ekstremitte ve hasta sayısı açısından anlamlı fark yoktu. Benzer şekilde, iki grubun çeşitli predispozan faktörlerinin insidansı arasında da fark yoktu (Tablo 1). Tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Değerlendirme sırasında mortalite olmadı. İstatiksel olarak Student t-testi analizinde kullanılan p>0.05 değerleri ve gruplar arası ikişerli karşılaştırımda kullanılan Fisher kesin testinde p>0.016 değerleri anlamsız olarak kabul edildi.

### Parametrelerin değerlendirilmesi

*a. Tekrarlayan venöz tromboembolizm:* Üç aylık takip sırasında, DMAH grubundaki 20 hastadan birinde

**Tablo 1. Hastaların ilk başvuru sırasındaki özellikleri**

Özellik	DMAH grubu		OA grubu		p
	Sayı	Ort.±SS	Sayı	Ort.±SS	
Sayı	20		20		>0.05
Cinsiyet					
Erkek	13		14		=0.0575
Kadın	13		6		
Yaş		45.6±19.2		51.6±12.2	=0.246
Ekstremiteler					
Sağ	10		13		
Sol	10		7		=0.522
Tutulan segment					
İliofemoral	3		1		
Femoropopliteal	14		17		
Popliteal	3		2		
Predispozan faktörler					
Cerrahi girişim	7		9		>0.05
Travma	5		6		>0.05
İnmobilizasyon	2		3		>0.05
Oral kontraseptif	–		–		
Doğum/gebelik	4		–		>0.05
Hiperkoagülopati	1		–		>0.05

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; OA: Oral antikoagülan; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

(%5) ve OA grubundaki 20 hastadan ikisinde (%10) olmak üzere toplam üç hastada DVT nüks etti; ama farklılıklar anlamlı değildi (Fisher kesin testi,  $p>0.05$ ). OA grubundaki bir hastanın dışında DVT nüksleri aynı ekstremitededeydi. Üç ay-altı aylık izlem döneminde ise üç venöz tromboemboli riski oluştu, bu hastalardan biri DMAH, ikisi OA grubundaydı (Fisher kesin testi,  $p>0.05$ ). İlk üç aylık dönem ve 3-6 aylık izlem sırasında oluşan retrombozlar farklı hastalardı.

Toplam altı aylık izlem sürecinde DMAH grubunda 20 hastanın ikisinde, OA grubunda 20 hastanın dördünde tekrarlayan tromboz gelişti (Fisher kesin testi

$p>0.05$ ). Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

*b. Kanama komplikasyonları:* Fetal kanama komplikasyonu iki grupta da yoktu. Oral antikoagülan ve DMAH tedavisi alan hiçbir hastada majör kanama ortaya çıkmadı. Başlangıç döneminde DMAH grubunda üç hastada (1. ay), OA grubunda iki hastada (1. ay) minör kanama gözlemlendi (Fisher kesin testi,  $p=1.000$ ). Uzun dönemli DMAH tedavisi sırasında bir minör kanama (4. ay) olurken, OA grubunda dört hastada (5. ay) minör kanama oldu. Anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3).

**Tablo 2. Tekrarlayan tromboemboli komplikasyonu**

Retromboz	DMAH grubu	OA grubu	p
	(n=20)	(n=20)	
	Sayı	Sayı	
0-3 ay arası			
Akut derin ven trombozu nüksü	1	2	>0.05
Pulmoner emboli	–	–	
İpsilateral/kontralateral	1/–	1/1	>0.05
3-6 ay arası			
Akut derin ven trombozu nüksü	1	2	>0.05
Pulmoner emboli	–	–	
İpsilateral/kontralateral	1/–	1/1	>0.05
<i>Toplam</i>	2	4	>0.05

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; OA: Oral antikoagülan.

**Tablo 3. Kanama komplikasyonunun dağılımı (0-6 ay arası)**

Kanama	DMAH grubu	OA grubu	p
0-3 ay arası			
Majör kanama	-	-	
Hematüri	-	-	
Minör kanama	3 (1. ay)	2 (1. ay)	=1.00
3-6 ay arası			
Majör kanama	-	-	
Hematüri	-	-	
Minör kanama	1 (4. ay)	4 (5. ay)	>1.00
<b>Toplam</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>&gt;0.05</b>

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; OA: Oral antikoagulan.

*c. Lokal komplikasyonlar:* Üç aylık nadroparin tedavisinden sonra, hemen hemen tüm hastalarda injeksiyon yerlerinde küçük hematomlar, subkutan nodüller veya her ikisi de mevcuttu.

*d. Mortalite:* Kombine tedavi ve gözlem periyodu sırasında 40 hastanın hiçbirinde mortalite görülmedi.

*e. Pulmoner emboli:* Başlangıç tedavisi ve sekonder profilakside pulmoner emboli atağına rastlanmadı.

*f. Trombüs gelişimi:* Gözlem periyodu sırasında, DMAH grubunda 60 ve OA grubunda 60 olmak üzere toplam 120 Doppler USG incelemesi yapıldı. Her ekstremitede üç venöz segment rutin olarak araştırıldı ve global skorlara ulaşıldı. Başlangıçtaki ortalama pıhtı boyutu, iki grupta benzerdi ve tüm DVT bölgelerinde takip sırasında azaldı (Şekil 1, 2).

İliofemoral, femoropopliteal ve popliteal DVT'de 3. ve 6. aylardaki Doppler USG incelemelerimizde trombüs boyutunda iki grupta da azalma olduğunu gözlemle-

dik. Ortalama trombüs boyutu DMAH tedavisi sonrası iliofemoral ve popliteal DVT'de tamamen geriledi, fakat OA ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Tablo 4, 5).

Takip döneminin sonunda, Doppler USG incelemelerine göre trombüs rekanalizasyon oranının:

*DMAH grubunda:* İliofemoral DVT'si olan iki hastanın tamamı %100 rekanalize oldu. Femoropopliteal DVT'si olan 15 hastanın 13'ü (%86.6) tam rekanalize oldu, 15 hastanın birinde (%6.6) rekanalizasyon yoktu. On beş hastanın birinde (%6.6) %30-90 arası rekanalizasyon vardı. Genel toplamda 20 hastanın 18'inde (%90) tam rekanalizasyon vardı, birinde (%5) rekanalizasyon yoktu, diğer biri (%5) ise %30-90 arası rekanalize olmuştu.

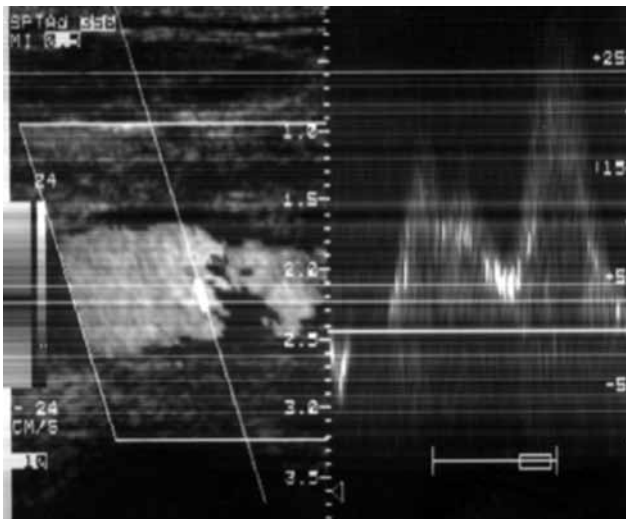
*OA grubunda:* İliofemoral DVT'si olan bir hasta tam rekanalize oldu. Femoropopliteal DVT'si olan 17 hastanın 15'i (%88.2) tam rekanalize oldu, diğer ikisinde (%11.7) ise rekanalizasyon yoktu (Fisher kesin testi:  $p>0.05$ ; Tablo 5). İki grup arasında farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

*g. Venöz yetmezlik:* On ikinci aydaki reflü özellikleri, yüzeysel, derin ve komünikan venlerde takibin altıncı ayındakilere benzerdi.

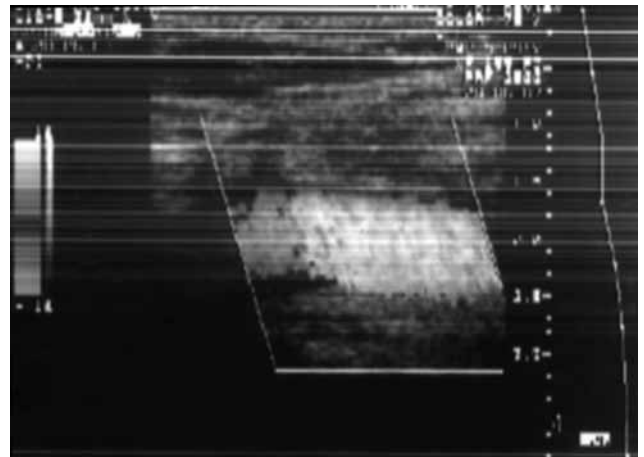
İki grupta da, iliofemoral trombozdan sonra, safena magna ven yetersizliği daha sık görüldü. Etkilenen ekstremitede DVT'den sonra perforan ven yetersizliği oranı, OA grubunda daha yüksekti. Genel toplamda DMAH grubunda dört hastada (%20), OA grubunda altı hastada (%30) venöz yetmezlik gelişti ( $p>0.05$ ). Gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6).

## TARTIŞMA

Derin ven trombozu, genel olarak kısa süreli intravenöz (i.v.) heparini takiben en az üç ay süreyle OA uygulanarak tedavi edilmektedir.<sup>[7]</sup> Yapılan çalışmalarda



**Şekil 1.** %90 rekanalize olmuş trombüsün Doppler görüntüsü.



**Şekil 2.** %100 rekanalize olmuş trombüsün Doppler görüntüsü.

**Tablo 4. Düşük molekül ağırlıklı heparin grubunun rekanalizasyon oranları**

Tromboz rekanalizasyonu	İliofemoral (n=2)		Femoropopliteal (n=15)		Popliteal (n=3)		Toplam (n=20)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
%100 rekanalizasyon	2	100	13	86.6	3	100	18	90
%30-90 rekanalizasyon	-	-	1	86.6	-	-	1	5
%0-30 rekanalizasyon	-	-	-	-	-	-	-	-
Rekanalizasyon yok	-	-	1	6.6	-	-	1	5

çeşitli DMAH ile yapılan tedavinin iv. heparin tedavisinden daha etkili ve daha güvenilir olduğunu göstermiştir.<sup>[8-17]</sup> Bugüne kadar DMAH'lerin uzun dönemli etkinliği, çalışmalarda ortaya konmuştur<sup>[9,10,11]</sup> ve bu çalışmaların sadece bir kısmında DMAH'ler OA ile karşılaştırılmıştır.<sup>[10,11]</sup>

Buradaki randomize çalışmada, ortalama moleküler ağırlığı 4.5 dalton olan anfraksiyone heparinin nitroz asid depolimerizasyonu ile oluşturulan bir düşük molekül ağırlıklı heparini, yani nadroparin kalsiyumu uyguladık. Birçok çalışmada nadroparinin, proksimal DVT'nin başlangıç tedavisinde ayarlanmış iv. heparin kadar veya daha çok etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[12,13]</sup>

Önceki çalışmalarda, sekonder profilakside warfarinin, akut DVT'de nadroparinin komplikasyonları gösterilmiştir. Fakat bildirilerle tam bir karşılaştırma yapılabilmesi mümkün olmadı. Çünkü kullanılan ilaçlar, dozaj şemaları, başlangıç tedavisinin ve uzun dönemli tedavinin süresi, gözlem periyotlarının süresi ve değerlendirme yöntemleri farklıydı.

Antikoagülan tedavinin optimal süresinin hala tartışma konusu olmasına rağmen, tedaviyi üç ay uyguladık ve uzayan tromboz durumunda tedaviyi altı aya uzattık. Warfarin uygulandığında INR'yi 2 ve 3 arasında tuttuk. Uzun süreli nadroparin dozaj şemamız ilk 10 günde iki kez ve sonraki üç ay için günde bir kez olmak üzere ampirikdir.

Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi alan grup ve OA alan gruptaki hastalarda 3. ayın sonunda Doppler USG sonucuna göre tromboz ortadan kalkmış ise tedavi sonlandırıldı. Tromboz devam ediyorsa DMAH ve OA tedavi süresinin altı aya tamamlanması planlandı.

Çalışmalarda araştırmacılar, ilk DVT epizodundan sonra üç ay süreyle enoksiparin<sup>[10]</sup> ve deltaparin<sup>[11]</sup> gibi bir başka DMAH preparatının günde bir kez subkutan enjeksiyonunu bildirmişlerdir; fakat birçok gözlem, antikoagülan tedavi sürecinde erkenden uygun bir anti-koagülan etkiye ulaşamamasının, daha sonra nökslere yol açabileceğini ileri sürmektedir.<sup>[10]</sup> Biz günde iki kez enjeksiyon kullandık, çünkü bu dönemde retrombozlar düşünüldüğünde muhtemelen günde bir kereden daha yüksek düzeyler tercih edilmelidir.

Bu tedavi döneminden sonra, birçok hastada sekonder profilaksiyi üç ay daha uzattık; nadroparinin günde bir kez kullandık. Düşük molekül ağırlıklı heparinin bu dozajının etkinlik ve güvenirliliği, daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[10]</sup> Ancak, altı aylık tedaviyi takiben DMAH grubunda bir trombotik nöks görüldü. Bu durum, bu uzun süreli tedavinin veya bu dozajın bile tromboembolik hastalık risk faktörleri inatçı olan hastalarda, yeni trombotik olayları önlemede yetersiz olduğunu göstermektedir.

Buna karşın ikinin üzerindeki INR ile OA grubunda ilk üç aylık tedavi dönemi sırasında iki DVT nöksü görüldü. Bunun anlamı retrombozların klinik semptomlardan önce başlamış olması olabilirdi ve bu durumu tek başına OA'ların trombotik hastalığın akut döneminde yetersiz kalabileceği şeklinde yorumladık.

Akut DVT'den sonra kalıcı anomaliler oluşabilir. Kapakçık hasarı ve akıma karşı venöz obstrüksiyondan kaynaklanan venöz hipertansiyon ve anormal mikrosirkülasyonun kombinasyonunun neden olduğu post-trombotik sendrom ortaya çıkmaktadır. Kronik obstrüksiyonun hemodinamik şiddet derecesi karmaşıktır; etkilenen venöz segmentlerin düzeyi ve yaygınlığı,

**Tablo 5. Oral antikoagülan grubunun rekanalizasyon oranları**

Tromboz rekanalizasyonu	İliofemoral (n=1)		Femoropopliteal (n=17)		Popliteal (n=2)		Toplam (n=20)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
%100 rekanalizasyon	1	100	15	86.2	2	100	18	90
%30-90 rekanalizasyon	-	-	-	-	-	-	-	-
%0-30 rekanalizasyon	-	-	-	-	-	-	-	-
Rekanalizasyon yok	-	-	2	11.7	-	-	2	10

**Tablo 6. Venöz yetmezliğin gruplara göre dağılımı**

	DMAH grubu (n=20)			OA grubu (n=20)		
	İliofemoral-femoropopliteal-popliteal			İliofemoral-femoropopliteal-popliteal		
	(n=2)	(n=15)	(n=3)	(n=1)	(n=17)	(n=2)
Derin yetmezlik	1	–	–	–	–	–
Yüzeyel yetmezlik	1	1	–	1	1	1
Perforan yetmezlik	–	1	–	–	3	–
<b>Toplam (n)</b>		<b>4 (%20)</b>			<b>6 (%30)</b>	

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; OA: Oral antikoagülan.

kollateral gelişiminin derecesi veya rekanalizasyon hızının belirgin olarak farklılığından kaynaklanabilir.<sup>[14,15]</sup>

Post-trombotik sendrom ve kronik venöz yetmezlik gelişimi rezidüel venöz obstrüksiyon ve kapakçıkta gelişen reflü ile ilişkili olabilir.<sup>[16]</sup> Takip sırasında derin ve yüzeyel venöz sistemde trombüsün kendisinin akibetini ve kapakçık yetersizliğinin gelişimini belgelemek için Doppler USG incelemesini kullandık, çünkü reflü ve venöz tıkanıklık kombinasyonu muhtemelen post-trombotik sendromun gelişimi ile ilişkilidir. İntravenöz heparin ve OA'lar ile tedavi edilen DVT'li hastaların ardışık Doppler USG incelemeleri ile yapılan önceki çalışmalarda, trombüsün temizlenmesinin dereceli bir süreç olduğu ve önceden tıkanmış venöz segmentteki rekanalizasyonun çeşitli periyotlarla ortaya çıktığı doğrulanmıştır.<sup>[16]</sup>

Venöz Doppler ile tromboz değerlendirmelerine dayanan bu çalışmada kullanılan kantitatif/kalitatif skor, uzun dönemli nadroparin uygulamasından sonra proksimal venöz segmentlerde yüksek bir venöz rekanalizasyon oranı (%90) göstermektedir. Ancak bir hastada tam rekanalizasyon görülmedi. Oral antikoagülan tedavisinden sonra da trombüs boyutunda %100 gerileme görüldü (%90), ancak rekanalize olmayan iki hasta (%10) ile sayı daha fazla bulundu. Bu sonuçların nedenleri DMAH'nin bazı özellikleri ile ilişkilendirilebildi. Subkutan uygulamadan sonra >%95 biyoyararlanım, uzun yarı ömür, doza bağımlı olmayan aktivite ve proteinlere ve aktive olmuş trombositlerden ve endotel hücrelerinden salınan proteinlere düşük bağlanma oranı gibi. Bunlar daha stabil antikoagülasyon düzeyinin korunmasını mümkün kılmaktadır; OA ile sık laboratuvar kontrollerine rağmen bu durumun sağlanması bazen mümkün olmamaktadır.

Takip sırasında, daha önceden düzelmiş olan bazı etkilenmiş ven segmentlerinde yeniden tromboz görüldü. Bu lümendeki ilerleyici trombozun, artmış trombüs adezyonuna ve retraksiyonuna bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ancak, trombüsün daha önceden etkilenmemiş segmentlerde de semptomatik veya asemptomatik yayılması tromboembolik hastalığın gerçekten ilerlediğini göstermektedir.

Doppler USG ile DVT'den sonra venöz yetersizliği değerlendirmek mümkündür.<sup>[16]</sup> Bu organize olan trombüsde kapakçık bağlantılarının hasarı ya da kapakçıkların inkorporasyonunun bir sonucudur.

Bizim çalışmamızda, iki grupta da iliofemoral DVT'den sonra derin, yüzeyel ve komünikan venlerdeki reflü daha fazlaydı. Ancak reflünün yerleşimi ve yaygınlığı trombozun eşlik ettiği venöz segmentle ilişkili değildi.<sup>[16]</sup>

Düşük molekül ağırlıklı heparin grubundaki hastaların komünikan venlerinde anlamlı şekilde daha az oranda reflü bulundu, bunun muhtemel nedeni de oldukça erken dönemdeki rekanalizasyonun kapak fonksiyonunu koruyabilmesidir.<sup>[17]</sup> Bundan başka, DMAH'nin düz kas hücre proliferasyonu ve göçü üzerinde inhibitör bir etkisi vardır.<sup>[18]</sup> Lokal inflamatuvar yanıtta azalmanın fibrotik reaksiyondaki ve ayrıca rezidüel kapak lezyonlarında ve daha sonraki reflü oluşumundaki azalmaya katkıda bulunduğunu düşünüyoruz.

Üç aylık sekonder profilaksi sırasında majör kanama insidansı her iki grupta da düşüktü. Daha önce yayınlanan çalışmalarda olduğu gibi DMAH alan hastalarda OA alan hastalardan daha az minör kanama oluştu. Bu sonuçlar DMAH'nin güvenilir bir antitrombotik ilaç olduğunu göstermektedir.

Üç ay süreli sekonder DVT profilaksisi boyunca DMAH'ler OA'lardan daha fazla maliyete neden olduğu gözlemlendi. Bunun nedeni DMAH'lerin daha pahalı olması ile açıklanabilir. Bu toplam maliyet DMAH grubunda daha az hastane yatış süresi ile aşağılara çekilebilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının çeşitli pratik kullanım avantajları vardır. Laboratuvar monitörizasyonu ve takibi gerektirmemesi nedeniyle hasta hastaneden erken taburcu edilebilir, hatta teorik olarak tedavinin devamı evde yapılabilir.

Gruplar arasına i.v heparin eklenmemiştir. Çünkü biz çalışmamızda akut tedavi sonrası profilaktik tedavide düşük molekül ağırlıklı heparinin OA'lara alternatif olup olamayacağını değerlendirdik. İntravenöz heparini yatan hastalarda tercih ettiğimiz, fakat uzun dönem

profilakside ayaktan tedavi gören hastalarda tercih etmediğimiz için karşılaştırmada düşünmedik.

Oral antikoagülan tedavisinin takibinin mümkün olmadığı durumlarda hastalar DMAH grubuna dahil edildi. Bunlar coğrafi olarak uzaklık ve mevsimsel ulaşım zorluğu nedeniyle İNR takibi için her 25 günde bir hastaneye gelebilme sorunu olan hastalardır.

Hastalar arasında OA kullanımını ve takibini tüm anlatımlara rağmen gerekli ciddiyette algılamayan, hasta hekim takibini ihmal eden bir grup vardı. Bu ihmali minimize etmek amacıyla bu grubu da takibi mümkün olmayan grup olarak niteledik ve DMAH grubuna dahil ettik.

Hizmet ettiğimiz bölgenin en ücra kesiminde bile hizmet verebilecek bir sağlık ocağı veya sağlık evi ve bir sağlık çalışanı bulunmaktadır. Bu yerlerde laboratuvar olarak İNR takibi yapılamamakta fakat verilen DMAH tedavisini uygulayan personelin olması işimizi kolaylaştırmaktadır. Bu hastaların bir kısmı da subkutan DMAH enjeksiyonunu evde kendileri yapmışlardır. Hastaların DMAH içeren enjektör kullanması hem sağlık çalışanlarının yeterliliği hem de hastaların bir kısmının sorumluluğu alması açısından avantaj olarak görülmektedir.

Bizim çalışmamızda da laboratuvar takibi yapmadan subkutan DMAH kullanımının venöz tromboz ile başvuran hastalarda etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılan hastalarda klinik düzelmenin OA kullanılan hastalarla benzer seyretmesi, tekrarlayan DVT sıklığının daha fazla olmaması, bu hastalarda hiçbir majör kanama episodunun görülmemesi, erken ve geç dönemde yapılan Doppler USG incelemelerde benzer rekanalizasyon oranları izlenmesi bu tedavi seçeneğinin daha düşük riskle en az OA kadar etkin olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak,

- Günde bir kez subkutan yoldan uygulanan DMAH'ler sekonder profilakside OA tedavisi kadar güvenilir ve en az o kadar etkili olduğu sonucuna varabiliriz.
- Oral tedaviye uyumun çok daha iyi olması nedeniyle DMAH'nin DVT'li hastaların çoğunda OA yerini alma olasılığı düşüktür. Bununla birlikte, subkutan uygulanan dozu ağırlığa göre ayarlanan DMAH seçilmiş hasta gruplarında OA'ların alternatifi olabilir.
- Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması laboratuvar kontrolü yapılmasını gerektirmediğinden, OA tedavi takibinin olanaksız olduğu ya da pratik olmadığı coğrafi olarak uzak alanlarda yaşayan hastalarda tercih edilen tedavi olabilir.

- Düşük molekül ağırlıklı heparin ile yapılacak sekonder profilaksi için uygun hastalar, yeterli ve düzenli laboratuvar kontrolü sıkıntılı olduğu için OA tedavisi üç aydan uzun sürmeyecek olan geçici DVT risk faktörü bulunan hastalar olabilir. Kronik alkolizm ve gebelik gibi OA'lara göreceli kontrendikasyonu bulunan hastalarda uzun süreli DMAH tedavisi önerilebilir.
- Sosyal güvencesi olmayan hastalarda düşük maliyet düşünülerek OA'lar tercih edilebilir. Fakat daha az hastane yatış süresiyle DMAH grubunda da maliyetin aşağılara çekilebileceği unutulmamalıdır.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-94.
2. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
3. Kızıltepe U, Oktar L, Ergül G, Gelişen İ. Derin ven trombozu tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinin etkinliği. *Turkish Vasc Surgery* 2003;12:15-20.
4. Sarıgül A, Tanyeli Ö. Derin ven trombozunda güncel tedavi yaklaşımları. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;15:16-21.
5. Bratt G, Aberg W, Johansson M, Törnebohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep venous thrombosis (DVT). *Thromb Haemost* 1990;64:506-10.
6. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
7. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74.
8. Volteas SK, Kalodiki E, Nicolaides AN. Low molecular weight heparins in the initial treatment of deep vein thrombosis. *Int Angiol* 1996;15:67-74.
9. Harenberg J, Schmitz-Huebner U, Breddin KH, Hass S, Heinrich F, Heinrichs C, et al. Treatment of deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparins: a consensus statement of the Gesellschaft für Thrombose-und

- Hämostaseforschung (GTH). *Semin Thromb Hemost* 1997;23:91-6.
10. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:191-7.
  11. Kakkar VV. Deltaparin prevention of recurrent DVT: a Study versus warfarin. *Hemostasis* 1994;24 Suppl 1:45.
  12. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost* 1991;65:251-6.
  13. Grau E, Real E, Pastor E, Viciano V, Aguiló J. Home treatment of deep vein thrombosis: a two-years experience of a single institution. *Haematologica* 1998;83:438-41.
  14. Monreal M, Martorell A, Callejas JM, Valls R, Llamazares JF, Lafoz E, et al. Venographic assessment of deep vein thrombosis and risk of developing post-thrombotic syndrome: a prospective study. *J Intern Med* 1993;233:233-8.
  15. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3:939-42.
  16. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *J Vasc Surg* 1989;9:89-97.
  17. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis. *Drugs* 1996;52 Suppl 7:30-7.
  18. Lojewski B, Bacher P, Iqbal O, Walenga JM, Hoppensteadt D, Leya F, et al. Evaluation of hemostatic and fibrinolytic alterations associated with daily administration of low-molecular-weight heparin for a 12-week period. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:228-39.